



GUIA PARA A ELABORAÇÃO DO RELATÓRIO SUMÁRIO DE VALIDAÇÃO DE PROCESSO DE FABRICAÇÃO DE MEDICAMENTOS

VIGENTE A PARTIR DE 09/10/2015

Início do período de contribuições: 09/10/2015

Fim do período de contribuições: 06/04/2016



GUIA PARA A ELABORAÇÃO DO RELATÓRIO SUMÁRIO DE VALIDAÇÃO DE PROCESSO DE FABRICAÇÃO DE MEDICAMENTOS

Este Guia expressa o entendimento da Anvisa sobre as melhores práticas com relação a procedimentos, rotinas e métodos considerados adequados ao cumprimento de requisitos técnicos ou administrativos exigidos pela legislação. Não confere ou cria novas obrigações, devendo ser utilizado por agentes públicos e privados como referência para cumprimento legislativo.

Abordagens alternativas são possíveis, de modo que sua inobservância não caracteriza infração sanitária, nem constitui motivo para indeferimento de petições, desde que atendidos os requisitos exigidos pela legislação, ainda que por meio diverso daquele previsto nesta recomendação.

.....

As recomendações contidas neste Guia produzem efeitos a partir da data de sua publicação no Portal da Anvisa e ficam sujeitas ao recebimento de sugestões da sociedade por meio de formulário eletrônico, disponível em http://formsus.datasus.gov.br/site/formulario.php?id_aplicacao=21884.

As contribuições* recebidas serão avaliadas e poderão subsidiar a revisão do Guia e a consequente publicação de uma nova versão. Independente da decisão da área, será publicada análise geral das contribuições e racional que justifique a revisão ou não do Guia.

*A fim de garantir maior transparência ao processo de elaboração dos instrumentos regulatórios editados pela Anvisa, esclarecemos que os nomes dos responsáveis pelas contribuições (pessoas físicas e jurídicas) são considerados informações públicas e serão disponibilizados de forma irrestrita nos relatórios e outros documentos gerados a partir dos resultados deste Guia. Já o e-mail e o CPF dos participantes, considerados informações sigilosas, terão seu acesso restrito aos agentes públicos legalmente autorizados e às pessoas a que se referem tais informações, conforme preconiza o artigo 31, §1º, inciso I da Lei nº 12.527, de 18 de novembro de 2011. Outras informações que venham a ser consideradas sigilosas pelos participantes poderão ser apensadas em campo específico no formulário eletrônico.



SUMÁRIO

1. ESCOPO	4
2. INTRODUÇÃO	4
3. BASE LEGAL	5
4. VALIDAÇÃO DE PROCESSO	5
4.1. ETAPAS DA VALIDAÇÃO DE PROCESSO	5
4.1.1. Desenho do Processo	5
4.1.2. Qualificação do Processo	6
4.1.2.1. Projeto de Instalação e qualificação dos equipamentos e utilidades	6
4.1.2.2. Qualificação do desempenho do processo	6
4.1.3. Verificação Contínua do Processo	6
4.2. RELATÓRIO SUMÁRIO DE VALIDAÇÃO DO PROCESSO DE FABRICAÇÃO	6
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS	7
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	8



1. ESCOPO

Este guia tem como objetivo de harmonizar entendimentos entre Anvisa e o setor regulado, bem como esclarecer dúvidas sobre a aplicação do relatório sumário de validação.

Este guia não deve ser adotado como regulamento, portanto, o seu cumprimento não é de caráter compulsório pelo setor regulado. Cada empresa deverá avaliar o conteúdo do guia e verificar sua aplicabilidade. A Vigilância Sanitária tampouco deverá exigir o cumprimento do conteúdo do guia por parte das empresas.

2. INTRODUÇÃO

Para estabelecer um alto padrão de qualidade na produção de medicamentos, a validação do processo de produção na indústria farmacêutica é um mecanismo pelo qual se assegura que um sistema é capaz de fornecer de forma constante e consistente medicamentos que atendam a todas as especificações farmacêuticas.

O relatório sumário da validação do processo de fabricação trata-se do compilado das informações obtidas durante a validação de processo do medicamento objeto de registro ou pós-registro. A criação desta orientação encontra-se dentro do projeto sistemático para melhoria regulatória e também para fins de garantia da qualidade e eficácia de medicamentos comercializados no Brasil.

De acordo com a Resolução-RDC nº. 17, de 16 de abril de 2010 “a validação de processo consiste de evidência documentada que atesta com um alto grau de segurança que um processo específico produzirá um produto de forma consistente, que cumpra com as especificações pré-definidas e características de qualidade”.

De acordo com a Food and Drug Administration U.S. (FDA), *Guidance for Industry*, 2011, a validação de processo está associada à obtenção e avaliação crítica dos dados durante a vida de um produto. A obtenção dos dados é iniciada no estágio do desenvolvimento do produto e perdura ao longo dos lotes comerciais, e fornece evidências científicas que demonstram que um processo é capaz de liberar de forma consistente produtos de qualidade.

Segundo a European Medicines Agency (EMA), *Guideline on process validation for finished products*, 2014, a validação de processo pode ser definida como as evidências documentais do processo, operado a partir de parâmetros previamente estabelecidos, cujo desempenho é reprodutível e efetivo para produção de medicamentos que cumpram suas especificações e atributos de qualidade.

Conforme a Organização Mundial da Saúde (OMS), *Proposal for revision of the supplementary guidelines on Good Manufacturing Practices: validation, appendix 7: non-sterile process validation*, 2014, a validação de processo é a evidência documentada que o processo, quando operado dentro de limites estabelecidos, funciona de forma efetiva e reprodutível de modo a obter produto que esteja em conformidade com as especificações pré-determinadas e com os atributos de qualidade.

Todas as definições são abrangentes e ressaltam a importância de estabelecer um processo consistente, reprodutível, a fim de garantir a qualidade do medicamento, minimizando, desta forma, os riscos a que a população será exposta.

A validação em si não é uma ferramenta de melhoria de processo, mas sim um indicador que auxilia a melhoria. Ela apenas pode confirmar ou não que o processo foi adequadamente desenvolvido e que se encontra sob controle. Os fabricantes, portanto, devem garantir que um processo produtivo está controlado antes de disponibilizar o produto para o mercado.



Uma abordagem que considera a avaliação de risco deve ser seguida para determinar o escopo e a extensão com a qual o processo e a variabilidade dos materiais de partida podem afetar a qualidade do produto. As etapas e os parâmetros críticos do processo produtivo (como aqueles que afetam a qualidade do produto) devem ser identificados e outros estudos relevantes que demonstrem que o processo é capaz de produzir lotes com a qualidade desejada devem ser conduzidos, com base no conhecimento do produto, do seu ciclo de vida e do processo. A validação de processo deve contemplar tais etapas críticas e parâmetros.

3. BASE LEGAL

A Resolução-RDC nº. 60, de 10 de outubro de 2014 que dispõe sobre os critérios para a concessão e renovação do registro de medicamentos com princípios ativos sintéticos e semissintéticos, classificados como novos, genéricos e similares, e dá outras providências, foi a primeira normativa da Anvisa que passou a exigir o relatório sumário de validação de processo de fabricação como um dos documentos a ser apresentado pela empresa para a concessão do registro de medicamentos. E esse guia vem apresentar o entendimento sobre o formato do documento para apresentação deste sumário.

O sumário do relatório de validação também está previsto para as petições pós-registro de medicamentos conforme art. 18 da Consulta Pública nº 18, de 10 de março de 2015 “Nos casos em que for exigido protocolo de validação de processo, o sumário do relatório de validação gerado posteriormente deverá ser incluído no Histórico de Mudanças do Produto.”

4. VALIDAÇÃO DE PROCESSO

O conceito de validação de processo adotado atualmente é abrangente e considera que a validação faz parte do ciclo de vida de um produto. A validação pode ser dividida em etapas de desenho (design), de qualificação e de verificação contínua do processo.

4.1. ETAPAS DA VALIDAÇÃO DE PROCESSO

- **1ª Etapa - Desenho do Processo:** O processo de fabricação comercial é definido durante esta fase com base no conhecimento adquirido através de atividades de desenvolvimento e de aumento de escala.
- **2ª Etapa – Qualificação do Processo:** Durante esse estágio, o desenho do processo é avaliado para determinar se o processo é capaz de uma fabricação comercial reprodutível.
- **3ª Etapa – Verificação contínua do processo:** Garantia contínua durante a produção de rotina que o processo permanece em estado de controle.

4.1.1. Desenho do Processo

O objetivo desta etapa é definir um processo adequado para produzir lotes comerciais com atributos de qualidade desejada de forma consistente e rotineira.

O desenho do processo deve ser verificado durante o desenvolvimento do produto. Deve incluir lotes de desenvolvimento (escala laboratorial), lotes pilotos, lotes de estudo clínico e de bioequivalência. Essa etapa da validação é importante para estimar a variabilidade do processo intra- e interlotes.





MEDICAMENTOS – GUIA nº 1, versão 1, de 07 de outubro de 2015

A qualificação do processo e a verificação contínua devem estar sempre correlacionadas ao desenho do processo e ao lote utilizado para estudos clínicos e de bioequivalência.

É essencial que as atividades e estudos que resultam na compreensão do processo sejam documentados para embasar decisões. Toda informação obtida nesta etapa é útil durante o processo de qualificação e estágios de verificação continuada, inclusive quando o projeto é revisto ou a estratégia de controle é refinada ou alterada.

4.1.2. Qualificação do Processo

Esta etapa envolve basicamente dois principais elementos: projeto da instalação, qualificação dos equipamentos e utilidades; e qualificação do desempenho do processo.

4.1.2.1. Projeto da instalação e qualificação dos equipamentos e utilidades

Antes de iniciar o processo, é necessário verificar se as instalações, utilidades e equipamentos estão adequados para o uso pretendido. Um item de bastante importância consiste na Qualificação dos equipamentos e utilidades.

4.1.2.2. Qualificação do desempenho do processo

A qualificação de desempenho do processo combina utilidades, equipamentos (qualificados) e pessoal treinado. O sucesso da qualificação de desempenho irá confirmar o desenho do processo e a performance esperada no processo de fabricação.

4.1.3. Verificação Contínua do Processo

O objetivo da terceira fase de validação é a garantia contínua de que o processo permanece em um estado de controle durante a fabricação de lotes comerciais. Um sistema de detecção de desvios a partir do processo validado é essencial para alcançar este objetivo.

Um programa contínuo para coletar e analisar dados de produtos e processos que se relacionam com a qualidade do produto deve ser estabelecido. Os dados recolhidos devem incluir tendências relevantes do processo e a qualidade das matérias-primas, dos materiais em processo e dos produtos acabados. Os dados devem ser estatisticamente tratados e revisados por pessoal treinado. As informações coletadas devem confirmar se os atributos de qualidade estão sendo devidamente controlados durante todo o processo.

4.2. RELATÓRIO SUMÁRIO DE VALIDAÇÃO DO PROCESSO DE FABRICAÇÃO

O relatório sumário da validação do processo de fabricação trata-se do compilado das informações obtidas durante a validação de processo do medicamento objeto de registro ou pós-registro.

O objetivo do relatório sumário de validação é conhecer o produto e seu processo produtivo antes de submetê-lo ao registro, reduzindo assim a quantidade de petições de pós-registro, tais como alterações moderadas e maiores de processo, conforme Resolução específica de pós-registro de medicamentos.

Nas situações em que é permitido o registro com lotes-piloto, dados de validação de processo completa não estão disponíveis. Nestes casos, devem ser apresentadas as informações da primeira etapa da validação de processos - desenho do processo. Essa etapa é realizada durante o desenvolvimento do produto e escalonamento da produção, e deve estar contemplada no Plano Mestre de Validação.



MEDICAMENTOS – GUIA nº 1, versão 1, de 07 de outubro de 2015

Na etapa de desenho do processo devem ser considerados os lotes de desenvolvimento (laboratoriais) e os lotes pilotos. Os resultados obtidos nesta etapa não necessariamente consistem da validação de processo propriamente dita, portanto os resultados não precisam ser conclusivos. Trata-se da definição dos parâmetros críticos para a qualidade do produto e os controles em processo a serem utilizados na validação dos lotes industriais, visando à diminuição da variabilidade entre eles.

Recomenda-se que o relatório sumário da validação de processo inclua os seguintes itens:

- I. Breve descrição do processo produtivo incluindo parâmetros de operação, limites do processo e entrada de materiais;
- II. Identificação de todos os lotes avaliados, incluindo lotes de desenvolvimento e pilotos. A empresa poderá fazer um comparativo das diferenças entre os processos de cada lote e discutir os pontos que levaram a definição do processo final;
- III. Resumo das etapas críticas e variáveis presentes nas atividades e procedimentos do processo a ser avaliado e as respectivas justificativas;
- IV. Lista dos equipamentos/instalações a serem utilizados durante o desenvolvimento do produto e escalonamento da produção;
- V. Justificativa dos controles em processo propostos, dos respectivos critérios de aceitação e frequência dos testes a serem aplicados durante e após a validação;
- VI. Plano de amostragem projetado para os lotes de validação, com justificativa para a escolha dos pontos;
- VII. Métodos para registro e avaliação dos resultados;
- VIII. Avaliação do processo em condições extremas (testes desafio/“piores casos”) em lotes de desenvolvimento (escala laboratorial) ou lotes pilotos, nos quais se pode determinar a robustez do processo;
- IX. Resultados obtidos, considerando os desvios observados;
- X. Cronograma de atividades de validação; e
- XI. Conclusão, incluindo a avaliação sobre a possibilidade de reprodução em escala comercial.

A ausência das demais informações citadas nessa orientação deve ser tecnicamente justificada.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A documentação em cada fase do ciclo de vida do processo de validação é essencial para uma comunicação eficaz em projetos complexos e multidisciplinares. É importante para que os conhecimentos adquiridos sobre um produto e processo sejam acessíveis e compreensíveis para todos os envolvidos em cada etapa do ciclo de vida do produto. A transparência da informação e acessibilidade são princípios fundamentais do método científico. Eles também são essenciais para permitir que as unidades organizacionais responsáveis tomem decisões confiáveis baseadas em evidências e que, finalmente, apoiem o lançamento de um produto seguro para o mercado.

A validação deve ser realizada de acordo com os princípios de Boas Práticas de Fabricação e Controle. Os dados devem ser mantidos no local de fabricação e disponibilizados para consulta.



6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Guideline on process validation for finished products - information and data to be provided in regulatory submissions. European Medicines Agency. EMA/CHMP/ CVMP/QWP/ BWP/ 70278/2012-Rev1 (**emitido em 2014**). Disponível em: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/02/WC500162136.pdf.

BRASIL. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução-RDC nº. 17, de 16 de abril de 2010 - *Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos.*

BRASIL. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução-RDC nº. 60, de 10 de outubro de 2014 - *Dispõe sobre os critérios para a concessão renovação do registro de medicamentos com princípios ativos sintéticos e semissintéticos, classificados como novos, genéricos e similares, e dá outras providências.*

BRASIL. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução-RDC nº. 48, de 6 de outubro de 2009 - *Dispõe sobre realização de alteração, inclusão, suspensão, reativação, e cancelamento pós-registro de medicamentos e dá outras providências.*

Guidance for Industry Process Validation: General Principles and Practices. Food and Drug Administration. Revision 1, 2011. Disponível em: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/UCM070336.pdf>

Proposal for revision of the supplementary guidelines on Good Manufacturing Practices: validation, appendix 7:non-sterile process validation. Draft for comment. World Health Organization. Abril, 2014.